

Y HỌC SINH SẢN

HỘI NỘI TIẾT SINH SẢN VÀ VÔ SINH THÀNH PHỐ HỒ CHÍ MINH • TẬP 48

DỰ PHÒNG SINH NON



Nhà xuất bản Tổng hợp
Thành phố Hồ Chí Minh

MỤC LỤC Y HỌC SINH SẢN TẬP 48

DỰ PHÒNG SINH NON

- 06 < Phòng ngừa chuyển dạ sinh non tự phát Lê Thị Thu Hà
- 12 < Cập nhật chứng cứ dự phòng sinh non Đặng Quang Vinh
- 18 < Sinh non và yếu tố di truyền Lê Long Hồ
- 20 < Giá trị của đo chiều dài kênh cổ tử cung trên song thai Phạm Thị Phương Anh
- 24 < Nhiễm khuẩn trong thai kỳ và sinh non Lê Tiểu My
- 27 < Dự phòng sinh non ở phụ nữ có bất thường tử cung bẩm sinh Hê Thanh Nhã Yến
- 30 < Dấu ấn sinh học dự báo chuyển dạ sinh non Nguyễn Hà Ngọc Thiên Thanh, Thân Trọng Thạch
- 33 < Cận ối: yếu tố tiên lượng sinh non tự nhiên Nguyễn Duy Linh
- 36 < "AFS – Cận ối" yếu tố tiên lượng sinh non Trần Thế Hùng
- 39 < Quan điểm mới trong điều trị chuyển dạ sinh non Hê Thanh Nhã Yến
- 42 < Thực hư vai trò giảm gò của magnesium sulfate trong chuyển dạ sinh non Nguyễn Hà Ngọc Thiên Thanh, Thân Trọng Thạch
- 45 < Magnesium sulfate – Vai trò bảo vệ não thai nhi sinh non Huỳnh Vinh Phạm Uyên
- 51 < Vai trò của sản khoa hiện đại đối với thai kỳ ở ranh giới có khả năng sống Nguyễn Mai An
- 55 < Chăm sóc trẻ non tháng Phạm Thị Thanh Tâm
- 58 < Những ảnh hưởng dài hạn của sinh non Lê Tiểu My
- 62 < Vỡ ối sớm ở tam cá nguyệt II của thai kỳ Phan Hà Minh Hạnh
- 66 < Quản lý thai kỳ tăng huyết áp mạn tính theo nhóm nguy cơ Bùi Quang Trung
- 70 < Thuyên tắc mạch trong thai kỳ Trần Thế Hùng
- 74 < Sẩy thai liên tiếp và những hướng tiếp cận mới trong nghiên cứu Võ Như Thanh Trúc
- 80 < Xuất tinh sớm – Cập nhật chẩn đoán và điều trị Từ Thành Trí Dũng
- 84 < Điều trị thay thế testosterone theo EAU 2018 Dương Quang Huy
- 91 < Stand-up meeting: Kiến tạo văn hóa LEAN Võ Thị Hà

JOURNAL CLUB

- 94 < Kích thích buồng trứng kẹp trong cùng một chu kỳ kinh nguyệt ở nhóm bệnh nhân có tiên lượng đáp ứng kém
- 96 < Vai trò của HbA1C trong dự đoán tiền sản giật ở thai phụ đái tháo đường type I
- 97 < Nguy cơ ung thư buồng trứng, ung thư vú và ung thư thân tử cung ở những phụ nữ điều trị hỗ trợ sinh sản
- 98 < Vỡ ối trước chuyển dạ
- 100 < TIN ĐÀO TẠO Y KHOA LIÊN TỤC
- 02 < LỊCH HOẠT ĐỘNG ĐÀO TẠO LIÊN TỤC HOSREM

MỜI VIẾT BÀI Y HỌC SINH SẢN

Chuyên đề tập 49: "MÃN KINH"
Tập 49 sẽ xuất bản vào tháng 3/2019.
Hạn gửi bài cho tập 49 là 30/11/2018.

Chuyên đề tập 50: "HỘI CHỨNG BUỒNG TRỨNG ĐA NANG"
Tập 50 sẽ xuất bản vào tháng 6/2019.
Hạn gửi bài cho tập 50 là 28/02/2019.

Tập sách sẽ ưu tiên đăng tải các bài viết thuộc chủ đề như đã nêu ra ở từng tập. Ngoài ra, các bài viết khác trong lĩnh vực sức khỏe sinh sản có nội dung hay, hấp dẫn và mang tính cập nhật thông tin - kiến thức cũng sẽ được lựa chọn. Quy cách: 2.000 - 3.000 từ, font Times New Roman/Arial, bảng biểu rõ ràng, hình ảnh rõ và chất lượng cao, phần tài liệu tham khảo chính ở cuối bài vui lòng chỉ chọn 5 - 7 tài liệu tham khảo chính (quan trọng hoặc được trích dẫn nhiều nhất). Journal Club là chuyên mục nhằm giới thiệu đến độc giả các bài báo, đề tài quan trọng xuất hiện trên y văn trong thời gian gần, mang tính cập nhật cao. Quy cách bài cho mục Journal Club: 500 - 1.000 từ, bảng biểu rõ ràng và đính kèm y văn gốc.

Để gửi bài duyệt đăng, vui lòng liên hệ: BS. Huỳnh Thị Tuyết (huynhthituyet@hosrem.vn), văn phòng HOSREM (hosrem@hosrem.vn).

Để được tư vấn quảng bá trên Y học sinh sản, vui lòng liên hệ: Anh Bá Đức (ngoduc@hosrem.vn, 0934.024.906).

Hội viên liên kết Bạch kim 2018



MERCK



Hội viên liên kết Vàng 2018



Abbott



CẬP NHẬT CHỨNG CỨ DỰ PHÒNG SINH NON

Đặng Quang Vinh

Bệnh viện Mỹ Đức



Mỗi năm, trên thế giới có khoảng 15.000.000 trẻ sinh non và khoảng 1.000.000 trẻ tử vong. Tỷ lệ sinh non ở Đông Nam Á được ghi nhận cao hơn so với các nước phát triển. Tại Việt Nam, số liệu năm 2012 cho thấy trong số 1.466.600 trẻ sinh sống, có 138.300 (9,4%) trẻ sinh non. Cũng theo số liệu này thì Việt Nam có số lượng trẻ sinh non đứng thứ 21 trên thế giới (Blencowe và cs, 2012). Sinh non có thể là hậu quả của bệnh lý hoặc xảy ra nguyên phát, trong đó, sinh non nguyên phát xảy ra ở ít nhất 50% các trường hợp sinh non.

Có nhiều yếu tố được xem là nguy cơ của sinh non, trong đó, tiền căn sinh non, đa thai và chiều dài cổ tử cung ngắn là các yếu tố lâm sàng được đề cập nhiều nhất. Số liệu tại Mỹ cho thấy trong số trên 500.000 trường hợp sinh non thì có 15% trường hợp xảy ra ở các thai phụ có tiền căn sinh non (Petrini và cs, 2005). Tại Việt Nam, kết quả một nghiên cứu đoàn hệ tiến cứu trên 1.337 thai phụ sống tại Hà Nội cho thấy ở phụ nữ có tiền căn sinh non, nguy cơ sinh non trong thai kỳ hiện tại sẽ tăng 3,8 lần với KTC 95%, 1,3 – 11,2 (Nguyen và cs, 2004).

Bản thân của tình trạng đa thai cũng là một yếu tố góp phần làm tăng nguy cơ sinh non. Tại Anh, số liệu năm 2010 cho thấy gần 60% các trường hợp song thai sinh trước 37 tuần, trong đó, 12% sinh trước 32 tuần. Trong khi đó, tỷ lệ này ở nhóm đơn thai chỉ lần lượt là 5,6% và 0,9% mà thôi (Heino và cs, 2016). Tại Việt Nam, khoảng 50% thai phụ đa thai sinh bé trước 37 tuần, trong đó, có 26,8%

sinh con trước 34 tuần (Nguyen Khanh Linh và cs, 2014).

Chiều dài cổ tử cung, đo ở tam cá nguyệt II, hiện được xem là yếu tố tiên lượng tốt nhất trên lâm sàng để đánh giá nguy cơ sinh non (Iams và cs, 1996; To và cs, 2006). Tùy theo đối tượng thai phụ và tuổi thai tại thời điểm đánh giá, ngưỡng được xem là “ngắn” thường được chọn thay đổi 20 – 30 mm. Trong song thai, kết quả từ một nghiên cứu trên 1.163 thai phụ song thai 22 – 24 tuần tại Anh cho thấy nguy cơ sinh non tỷ lệ nghịch với chiều dài cổ tử cung (To và cs, 2006). Do đó, các thai phụ đa thai và có chiều dài cổ tử cung ngắn đối diện với một nguy cơ sinh non rất cao. Đối với đơn thai, chiều dài cổ tử cung < 25 mm được xem là ngưỡng của sự gia tăng nguy cơ sinh non (Iams và cs, 1996) và hiện được sử dụng rộng rãi trong khuyến cáo của các hiệp hội chuyên ngành. Trong khi đó, đối với đa thai, hiện nay vẫn chưa có sự đồng thuận về một ngưỡng cắt cụ thể.

Bài viết này nhằm cập nhật các bằng chứng hiện nay về biện pháp dự phòng sinh non trên các thai phụ có yếu tố nguy cơ và không có triệu chứng của dọa sinh non. Các biện pháp dự phòng hiện có thể kể đến như sử dụng progesterone (17-alpha-hydroxy progesterone caproate hay 17-OHPC) tiêm bắp, progesterone (P4) đường âm đạo, khâu vòng cổ tử cung hay vòng nâng cổ tử cung (pessary). Trong bài viết này, tác giả sẽ ưu tiên cập nhật dữ liệu từ các phân tích gộp dựa trên dữ liệu của từng cá nhân (individual patient data meta analysis – IPD-MA),

các tổng quan hệ thống (systematics review) hay các thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên có nhóm chứng (randomized clinical trial – RCT) hoặc các nghiên cứu hồi cứu có tính đột phá trong vòng 5 năm trở lại đây. Trường hợp chưa tìm thấy các chứng cứ mới, khuyến cáo của Hiệp hội Sản Phụ khoa Hoa Kỳ (The American College of Obstetricians and Gynaecologists – ACOG), Hiệp hội Sản Phụ khoa Hoàng gia Anh (Royal College of Obstetricians and Gynaecologists – RCOG), Hiệp hội Sản Phụ khoa Canada (Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada – SOGC), Hội Y học thai phụ và bào thai (The Society for Maternal Fetal Medicine – SMFM) và Viện Y tế và Chăm sóc Quốc gia Vương quốc Anh (National Institute for Health and Care Excellence – NICE) sẽ được sử dụng.

DỰ PHÒNG SINH NON TRÊN THAI PHỤ CÓ CHIỀU DÀI CỔ TỬ CUNG NGẮN

17-alpha-hydroxy progesterone caproate

Một RCT, đa trung tâm, mù đôi trên 657 thai phụ đơn thai, cổ tử cung < 30 mm cho thấy 17-OHPC không làm giảm tỷ lệ sinh non < 37 tuần so với giả dược, 25,1% so với 24,2%, RR 1,03; KTC 95%, 0,79 – 1,35 (Grobman và cs, 2012). Đây là một RCT duy nhất hiện nay được công bố về chủ đề này.

Progesterone âm đạo

Progesterone âm đạo thường được sử dụng với liều 100 – 200 mg hay 90 mg dạng gel/ngày. Kết quả IPD-MA của Romero và cộng sự (2018) cho thấy 90 – 200 mg P4/ngày trên thai phụ đơn thai, cổ tử cung ≤ 25 mm làm giảm tỷ lệ sinh non < 33 tuần (kết cục chính) từ 22% xuống còn 14% (RR 0,62; KTC 95%, 0,47 – 0,81, p = 0,0006; NNT=12; 5 RCTs; n = 974). Các kết cục phụ khác, bao gồm sinh non < 34 tuần, sinh non < 28 tuần và các kết cục sơ sinh đều được cải thiện có ý nghĩa thống kê. Phân tích dưới nhóm cho thấy tiền căn sinh non và liều sử dụng không ảnh hưởng đến hiệu quả của P4 trên nhóm thai phụ CL ≤ 25 mm trở xuống. Tuy nhiên, điều đáng lưu ý là ở phân nhóm CL < 10 mm, P4 dường như không có hiệu quả (RR 0,97;

KTC 95%, 0,59 – 1,59; n = 105).

Với mức độ chứng cứ được đánh giá là mạnh này, việc sử dụng P4 cho các trường hợp đơn thai, cổ tử cung ≤ 25 mm phát hiện trong tam cá nguyệt II hiện vẫn được khuyến cáo bởi các hiệp hội SMFM, ACOG, FIGO và NICE.

Khâu vòng cổ tử cung

Kết quả của một IPD-MA của Berghella và cộng sự (2017) cho thấy trên thai phụ đơn thai, không triệu chứng dọa sinh non và cổ tử cung ≤ 25 mm, khâu vòng cổ tử cung không cải thiện tỷ lệ sinh non < 35 tuần (kết cục chính) với RR 0,88; KTC 95%, 0,63 – 1,23 (5 RCTs, n = 419). Tuy nhiên, ở nhóm thai phụ có chiều dài cổ tử cung < 10 mm, khâu vòng cổ tử cung làm tỷ lệ sinh non < 35 tuần từ 58% xuống còn 39,5%, RR 0,68, KTC 95%, 0,47 – 0,98 (5 RCTs, n = 126). Mặc dù đây được xem là một nghiên cứu lớn nhất, cập nhật nhất hiện nay về vấn đề này, mức độ chứng cứ được xếp là thấp, nhất là kết quả của phân tích dưới nhóm.

Hiện nay, cả 3 hiệp hội RCOG, ACOG, SOGC đều đồng thuận rằng không nên tiến hành khâu vòng cổ tử cung một cách thường quy trên các thai phụ đơn thai, cổ tử cung ≤ 25 mm mà không có tiền căn sinh non đi kèm.

Vòng nâng cổ tử cung

Kết quả một IPD-MA của Saccone và cộng sự (2017) trên 3 RCTs, với 1.420 thai phụ đơn thai, cổ tử cung ≤ 25 mm cho thấy pessary không cải thiện tỷ lệ sinh non < 34 tuần (10,2% so với 14,6%; RR 0,71; KTC 95%, 0,21 – 2,42). Mặc dù nhóm sử dụng pessary có tỷ lệ tiết dịch âm đạo cao hơn có ý nghĩa thống kê, tỷ lệ viêm âm đạo là tương đương ở hai nhóm (lần lượt là 37,3% so với 18,0%; RR 2,12; KTC 95%, 1,84 – 2,44 và 25,8% so với 22,8%; RR 1,14; KTC 95%, 0,95 – 1,36). Một điểm cần lưu ý trong IPD-MA này là nghiên cứu của Nicolaidis và cộng sự đóng góp hơn 50% (932/1.420) cỡ mẫu. Ngoài ra, tỷ lệ thai phụ có tiền căn sinh non khác biệt khá lớn giữa 3 nghiên cứu, từ 8,5% (Hui và cs, 2013) đến 10,8% (Goya và cs, 2012) và 16,5% (Nicolaidis và cs, 2016). Bên cạnh đó, trong nghiên cứu của Nicolaidis và cộng sự, ở nhóm không can

thiếp, những phụ nữ có cổ tử cung ≤ 15 mm đều được sử dụng progesterone âm đạo. Điều này có thể “che lấp” hiệu quả của pessary trong nghiên cứu này.

Để góp phần trả lời câu hỏi liệu pessary có hiệu quả dự phòng sinh non trên thai phụ có cổ tử cung ≤ 25 mm và không có tiền căn sinh non, Saccone và cộng sự đã thực hiện một RCT với cỡ mẫu là 300 trong thời gian từ tháng 3/2016 đến tháng 5/2017. Bài báo được đăng trên tạp chí JAMA vào tháng 12/2017. Kết quả cho thấy tỷ lệ sinh non < 34 tuần giảm từ 15,3% xuống còn 7,3% với RR 0,48; KTC 95%, 0,24 – 0,95 (Saccone và cs, 2017). Như vậy, vòng nâng cổ tử cung có thể có vai trò trong dự phòng sinh non trên thai phụ đơn thai có chiều dài cổ tử cung ngắn đơn thuần. Tuy nhiên, cần thêm nhiều dữ liệu hơn về vấn đề này.

DỰ PHÒNG SINH NON TRÊN THAI PHỤ CÓ TIỀN CĂN SINH NON 17-alpha-hydroxy progesterone caproate

Hiệu quả của 17-OHPC trên thai phụ có tiền căn sinh non từ 20^{0/7} – 36^{6/7} tuần được báo cáo lần đầu tiên trong một RCT đa trung tâm, mù đôi của Meis và cộng sự (2003). Kết quả cho thấy 17-OHPC làm giảm tỷ lệ sinh non < 37 tuần (kết cục chính), từ 54,9% còn 36,3% với RR 0,66; KTC 95%, 0,54 – 0,81. Cho đến thời điểm hiện nay, 17-OHPC vẫn được khuyến cáo bởi SMFM (2017), bắt đầu từ 16 tuần cho đến 36 tuần tuổi thai.

Progesterone âm đạo

Hiệu quả của P4 được đánh giá trong một phân tích dưới nhóm được định trước (pre-planned subgroup analysis) của nghiên cứu OPTIMUM (Norman và cs, 2016). Kết quả cho thấy ở thai phụ có tiền căn sinh non đơn thuần, 200 mg P4/ngày không làm cải thiện tỷ lệ sinh non < 34 tuần (RR 0,82; KTC 95%, 0,58 – 1,16, $p = 0,62$; $n = 903$) và có kết cục sơ sinh RR 0,48; KTC 95%, 0,29 – 0,79, $p = 0,053$; $n = 886$).

Kết quả này, một lần nữa được xác nhận bởi nhóm tác giả Crowther và cộng sự 1 năm sau đó (Crowther và cs, 2017). Đây là một RCT đa trung tâm, mù đôi, thực hiện trên 787 thai phụ đơn thai/song thai có tiền căn sinh non (từ 20 đến dưới 37

tuần). Nhóm trẻ sinh ra từ các thai phụ sử dụng 100 mg P4/ngày có tỷ lệ suy hô hấp (kết cục chính) không khác biệt so với nhóm trẻ sinh ra từ thai phụ không can thiệp (RR đã hiệu chỉnh 0,98; KTC 95%, 0,64 – 1,49, $p = 0,912$, $n = 790$). Các kết cục phụ khác, kể cả sinh non < 37 tuần cũng không khác biệt. Số lượng phụ nữ song thai trong nghiên cứu không đủ để có thể tiến hành một phân tích dưới nhóm (8 ở nhóm can thiệp và 4 ở nhóm chứng).

Như vậy, các bằng chứng hiện nay cho thấy P4 âm đạo có thể không có hiệu quả trên nhóm thai phụ đơn thai và có tiền căn sinh non đơn thuần.

Khâu vòng cổ tử cung

Các dữ liệu hiện nay chưa đủ mạnh để ủng hộ việc khâu vòng cổ tử cung trên thai phụ có tiền căn sinh non đơn thuần một cách rộng rãi. Tuy nhiên, SOGC và RCOG đồng thuận rằng khâu vòng cổ tử cung có thể áp dụng cho các thai phụ có tiền căn ít nhất 3 lần sinh non. Riêng ACOG thì khuyến cáo có thể xem xét áp dụng cho các thai phụ có tiền căn ít nhất 1 lần sinh non. Cần lưu ý là nếu khâu vòng cổ tử cung được chỉ định, thời điểm thực hiện nên là ở tuổi thai 12 – 14 tuần.

Vòng nâng cổ tử cung

Hiện chưa có dữ liệu nào về vai trò của vòng nâng cổ tử cung trên các thai phụ đơn thai có tiền căn sinh non. Tuy nhiên, như đã trình bày ở trên, kết quả IPD-MA của Saccone và cộng sự (2017) cho thấy vòng nâng cổ tử cung không có hiệu quả trong dự phòng sinh non trên thai phụ đơn thai có cổ tử cung ngắn (Saccone và cs, 2017). Trong nghiên cứu này, có những thai phụ có tiền căn sinh non, tuy nhiên, việc phân tích dưới nhóm không thực hiện được do các nghiên cứu gốc không phân tầng (Saccone và cs, 2017). Trong khi đó, dữ liệu từ 1 RCT trên 300 thai phụ có cổ tử cung ngắn đơn thuần, không có tiền căn sinh non cho thấy vòng nâng cổ tử cung làm giảm tỷ lệ sinh non < 34 tuần từ 15,3% xuống còn 7,3% với RR 0,48; KTC 95%, 0,24 – 0,95.

Do đó, các chứng cứ này gián tiếp gợi ý rằng pessary có thể không có hiệu quả trong dự phòng sinh non trên thai phụ có tiền căn sinh non. Tuy

nhiên, các RCT trực tiếp so sánh hiệu quả của pessary trên nhóm đơn thai có tiền căn sinh non so với không can thiệp là cần thiết.

DỰ PHÒNG SINH NON TRÊN THAI PHỤ CÓ TIỀN CĂN SINH NON KÈM CHIỀU DÀI CỔ TỬ CUNG NGẮN 17-alpha-hydroxy progesterone caproate

Chưa có dữ liệu nào được ghi nhận.

Progesterone âm đạo

Một MA so sánh gián tiếp (indirect comparison meta-analysis) mới đây trên thai phụ có tiền căn sinh non kèm chiều dài cổ tử cung ≤ 25 mm, các tác giả so sánh kết quả của: (1) IPD-MA đánh giá hiệu quả P4 so với giả dược (5 RCTs, $n = 265$) với (2) IPD-MA đánh giá khâu vòng cổ tử cung so với không can thiệp (5 RCTs, $n = 504$) (Conde-Agudelo và cs, 2018). Kết quả cho thấy không có sự khác biệt giữa P4 và khâu vòng cổ tử cung trong dự phòng sinh non < 35 tuần (RR 0,97, KTC 95%, 0,66 – 1,44, $p = 0,93$) và cải thiện tử vong chu sinh (RR 0,97, KTC 95%, 0,35 – 2,69, $p = 0,96$), hai kết cục chính của nghiên cứu.

NICE cũng khuyến cáo ngoài khâu vòng cổ tử cung, P4 âm đạo có thể được sử dụng trên thai phụ có tiền căn sinh non ($16^{0/7} - 34^{0/7}$ tuần) và chiều dài cổ tử cung < 25 mm khi đo ở thời điểm $16^{0/7} - 24^{0/7}$ tuần tuổi thai (NICE, 2016).

Khâu vòng cổ tử cung

Một IPD-MA của Berghella và cộng sự cho thấy trên nhóm thai phụ đơn thai có tiền căn sinh non và chiều dài cổ tử cung < 25 mm, khâu vòng cổ tử cung giúp giảm tỷ lệ sinh non < 35 tuần (RR 0,70; KTC 95%, 0,55 – 0,89, $n = 504$) cũng như cải thiện bệnh suất và tử suất chu sinh (15,6% so với 24,8%, RR 0,64; KTC 95%, 0,45 – 0,91, $n = 504$) (Berghella và cs, 2011).

NICE cũng khuyến cáo ngoài khâu vòng cổ tử cung, P4 âm đạo có thể được sử dụng trên thai phụ có tiền căn sinh non ($16^{0/7} - 34^{0/7}$ tuần) và chiều dài cổ tử cung < 25 mm khi đo ở thời điểm $16^{0/7} - 24^{0/7}$ tuần tuổi thai (NICE, 2016). Xử trí này cũng được khuyến cáo trong ACOG 2014, (reaffirmed

2016) và SOGC (2013).

Vòng nâng cổ tử cung

Chưa có dữ liệu về hiệu quả của pessary trên nhóm thai phụ này. Một RCT, đa trung tâm, ($n = 400$) đang được tiến hành nhằm so sánh hiệu quả của pessary và khâu vòng cổ tử cung trên thai phụ đơn thai có tiền căn sinh non kèm chiều dài cổ tử cung ≤ 25 mm (Koullali và cs, 2017).

DỰ PHÒNG SINH NON TRÊN THAI PHỤ ĐA THAI

17-alpha-hydroxy progesterone caproate

Một IPD-MA của nhóm tác giả Shuit và cộng sự (2015) cho thấy trên thai phụ song thai nói chung, 17-OHPC không làm cải thiện kết cục xấu chu sinh (kết cục chính) so với nhóm chứng, 20% so với 17%, RR 1,2; KTC 95%, 0,87 – 1,5; 4 RCTs; $n = 1.867$). Các kết cục phụ khác, kể cả tỷ lệ sinh non cũng không khác biệt. Kết quả này cũng được tìm thấy trong phân tích dưới nhóm (nhóm song thai với cổ tử cung ≤ 25 mm). Một điều đáng lo ngại là ở nhóm cổ tử cung > 25 mm, sử dụng 17-OHPC làm tăng nguy cơ kết cục xấu chu sinh, mặc dù số liệu còn nhỏ ($14/78$ so với $8/88$, RR 2,1; KTC 95%, 1,9 – 2,2). Kết quả này cũng được khẳng định trong một IPD-MA khác vào năm 2017 (Jarde và cs, 2017). Trên nhóm thai phụ tam thai, một IPD-MA năm 2016 cũng cho thấy 17-OHPC không cải thiện kết cục chu sinh (RR 0,98, KTC 95%, 0,74 – 1,3, $p = 0,77$; $n = 696$) cũng như các kết cục phụ khác (Combs và cs, 2016).

Trên nhóm thai phụ song thai, kết quả phân tích thứ cấp (secondary analysis) của một RCT cho thấy 17-OHPC không làm giảm tỷ lệ sinh non < 35 tuần ở nhóm thai phụ song thai có chiều dài cổ tử cung dưới bách vị thứ 25 (< 36 mm) của quần thể nghiên cứu (Durnwald và cs, 2010).

Progesterone âm đạo

Một IPD-MA năm 2017 của Jarde và cộng sự cho thấy trên nhóm thai phụ song thai đơn thuần, P4 không có hiệu quả dự phòng sinh non hay cải thiện kết cục sơ sinh (Jarde và cs, 2017). Tuy nhiên, trên nhóm thai phụ song thai với cổ tử cung ≤ 25

mm, kết quả một IPD-MA khác, thực hiện trên 6 RCTs cho thấy P4 âm đạo giảm một cách có ý nghĩa thống kê phức hợp các biến chứng sơ sinh cũng như tỷ lệ sinh non < 33 tuần, lần lượt là RR 0,61, KTC 95%, 0,34 – 0,98 và RR 0,69; KTC 95%, 0,51 – 0,93 (Romero và cs, 2017). Tuy nhiên, kết quả của nghiên cứu này cần được xem xét trong bối cảnh dữ liệu được thu thập trên tổng số 303 thai phụ từ 6 nghiên cứu. Trong số 6 nghiên cứu này, nghiên cứu của El-Refaie và cộng sự bao gồm 224 thai phụ, chiếm trên 70% cỡ mẫu của IPD. Ngoài ra, trong nghiên cứu của El-Refaie và cộng sự, tỷ lệ thai phụ có chiều dài cổ tử cung < 25 mm cao một cách đáng ngạc nhiên (78%, 250/322) so với con số trung bình là 3,9% trong các nghiên cứu khác. Thêm nữa, để cường nghiên cứu này hoàn toàn không được đăng ký như thông lệ khi thực hiện các thử nghiệm lâm sàng.

Khâu vòng cổ tử cung

Kết quả một tổng quan hệ thống năm 2005 cho thấy khâu vòng cổ tử cung trên thai phụ song thai kèm cổ tử cung ngắn làm tăng gấp 2 lần nguy cơ sinh non trước 35 tuần (RR 2,15; KTC 95%, 1,15 – 4,01) và nguy cơ tử vong chu sinh cũng có xu hướng tăng cao hơn so với nhóm không can thiệp (Berghella và cs, 2005). Tuy kết quả này được rút ra từ dữ liệu của 49 thai phụ, nhưng trong suốt một thời gian dài sau đó, các hiệp hội chuyên ngành đều khuyến cáo không nên thực hiện can thiệp này trên song thai. Tuy nhiên, 10 năm sau đó, khi phân tích lại các dữ liệu cũng của 49 bệnh nhân nói trên, sau khi đã loại bỏ các yếu tố gây nhiễu, Saccone và cộng sự kết luận khâu vòng cổ tử cung không làm tăng nguy cơ sinh non trên thai phụ song thai có cổ tử cung ngắn (Saccone và cs, 2015).

Kết quả này cũng phù hợp với một phân tích gộp năm 2014 trên 5 nghiên cứu, với 128 phụ nữ đa thai (122 song thai) được khâu cổ tử cung vì cổ tử cung ngắn trên siêu âm hay có tiền căn sảy thai cho thấy không có sự khác biệt về hiệu quả cũng như tác dụng phụ giữa hai nhóm có can thiệp và không có can thiệp. Tỷ lệ tử vong chu sinh, tần suất bệnh lý sơ sinh và tỷ lệ sinh non giữa hai nhóm lần lượt là 19,2% so với 9,5% (RR 1,74; KTC 95%, 0,92 –

3,28) và 15,8% so với 13,6% (RR 0,96; KTC 95%, 0,13 – 7,10) và RR 1,16, KTC 95%, 0,44 – 3,06. Các tác giả cũng ghi nhận rằng số thai phụ trong phân tích gộp này chưa đủ lớn để có thể có một kết luận có giá trị (Rafael và cs, 2014).

Trong năm 2015, một nghiên cứu hồi cứu đánh giá hiệu quả khâu cổ tử cung trên song thai với cỡ mẫu được xem là lớn nhất hiện nay được báo cáo trên 140 thai phụ song thai có chiều dài cổ tử cung ≤ 25 mm. Kết quả cho thấy không có sự khác biệt về tỷ lệ sinh non ở tất cả các thời điểm giữa nhóm có can thiệp và không can thiệp. Tuy nhiên, khi phân tích nhóm thai phụ có chiều dài cổ tử cung < 15 mm, tỷ lệ sinh non < 34 tuần, thấp hơn ở nhóm có khâu vòng cổ tử cung (50%, n = 32) so với không can thiệp (79,5%, n = 39); OR 0,51; KTC 95%, 0,31 – 0,83. Tỷ lệ trẻ phải nhập NICU cũng thấp hơn có ý nghĩa ở nhóm có can thiệp, 38/58 (65,5%) so với 63/76 (82,9%), OR 0,42, KTC 95%, 0,24 – 0,81 (Roman và cs, 2015). Các kết quả khả quan này lần nữa được một nghiên cứu hồi cứu năm 2016 trên một cỡ mẫu nhỏ hơn tìm thấy (Houlihan và cs, 2016). Tác giả khảo sát trên 40 thai phụ song thai có chiều dài cổ tử cung 1 – 24 mm và 40 thai phụ song thai với cùng đặc điểm về tuổi thai và chiều dài cổ tử cung nhưng không can thiệp. Kết quả cho thấy tỷ lệ sinh non < 32 tuần giảm có ý nghĩa thống kê ở nhóm có can thiệp so với nhóm không can thiệp (20% so với 50%, RR 0,40; KTC 95%, 0,20 – 0,80). Sau khi loại trừ các yếu tố có ảnh hưởng đến nguy cơ sinh non như: tuổi mẹ, BMI, chủng tộc, hút thuốc lá, điều trị thụ tinh trong ống nghiệm, tiền thai và tiền căn sinh non; nguy cơ sinh non ở nhóm có khâu vòng cổ tử cung vẫn giảm 80% so với nhóm không can thiệp (OR 0,22; KTC 95%, 0,06 – 0,84).

Như vậy, hiệu quả của khâu vòng cổ tử cung trên song thai cần được khảo sát thêm trong các nghiên cứu có cỡ mẫu đủ lớn và thiết kế chặt chẽ, nhưng với các chứng cứ hiện nay, ít nhất việc khâu cổ tử cung trên song thai không làm tăng nguy cơ sinh non và không có biến chứng nghiêm trọng được ghi nhận.

Vòng nâng cổ tử cung

Trong khi các nghiên cứu đều đồng thuận rằng vòng nâng cổ tử cung không có hiệu quả dự phòng

sinh non trên các thai phụ song thai đơn thuần, các dữ liệu trên nhóm thai phụ song thai kèm cổ tử cung ngắn vẫn còn đang tranh cãi. Trong một phân tích nhóm nhỏ (đã định trước), số liệu cho thấy ở những thai phụ có chiều dài cổ tử cung < 38 mm (tương ứng với bách phân vị thứ 25), vòng Arabin giảm đáng kể tỷ lệ sinh cực non với RR 0,23, KTC 95%, 0,06 – 0,87 và tỷ lệ sinh non < 32 tuần với RR 0,49; KTC 95%, 0,24 – 0,97 cũng như các kết cục nhi sơ sinh (RR 0,40, KTC 95%, 0,19 – 0,83). Kết quả này cũng một lần nữa được Goya và cộng sự tìm thấy trong một RCT đa trung tâm trên 137 thai phụ song thai có cổ tử cung < 25 mm (Goya và cs, 2016). Tuy nhiên, kết quả phân tích nhóm nhỏ trên > 200 thai phụ song thai có cổ tử cung ≤ 25 mm của Nicolaides và cộng sự lại cho thấy vòng nâng cổ tử cung không có hiệu quả trong dự phòng sinh non (Nicolaides và cs, 2016).

TRONG MỘT RCT SO SÁNH HIỆU QUẢ DỰ PHÒNG SINH NON CỦA VÒNG NÂNG CỔ TỬ CUNG CẬP NHẬT CHỨNG CỨ TRONG DỰ PHÒNG SINH NON

Trong một RCT so sánh hiệu quả dự phòng sinh non của vòng nâng cổ tử cung và 400 mg progesterone âm đạo, chúng tôi thấy rằng không có sự khác biệt về PTB < 34 tuần (kết cục chính) giữa hai can thiệp ở nhóm CL < 38 mm; tuy nhiên, kết cục sơ sinh có cải thiện có ý nghĩa thống kê. Trong nhóm CL < 28 mm, cả tỷ lệ sinh non < 34 tuần và kết cục sơ sinh đều cải thiện ở nhóm sử dụng vòng nâng cổ tử cung (Vinh và cs, 2018).

KẾT LUẬN

Tóm lại, với các chứng cứ hiện nay:

- Thai phụ đơn thai và cổ tử cung ngắn đơn thuần: progesterone âm đạo được khuyến cáo sử dụng. Vai trò của vòng nâng cổ tử cung cần được khẳng định thêm qua các RCTs.
- Thai phụ đơn thai có tiền căn sinh non đơn thuần: 17-OHPC được khuyến cáo sử dụng. Khâu vòng cổ tử cung có thể được cân nhắc.
- Thai phụ đơn thai có cổ tử cung ngắn và tiền căn sinh non: khâu vòng cổ tử cung được khuyến cáo.

Progesterone âm đạo có thể được cân nhắc.

- Thai phụ đa thai đơn thuần: chưa có biện pháp nào có hiệu quả.
- Thai phụ đa thai, cổ tử cung ngắn: cần thêm dữ liệu về vai trò của P4, khâu vòng cổ tử cung và vòng nâng cổ tử cung.

TÀI LIỆU THAM KHẢO CHÍNH

1. American College of Obstetricians and Gynecologists (2014). ACOG Practice Bulletin No.142: Cerclage for the management of cervical insufficiency. *Obstet Gynecol*;123(2 pt 1):372-9(reaffirmed 2016).
2. Berghella V, Ciardulli A, Rust AO, To M, Otsuki K, Althuisius A, Nicolaides K, Roman A and Saccone G (2017). Cerclage for sonographic short cervix in singleton gestations without prior spontaneous preterm birth: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials using individual patient-level data. *Ultrasound Obstet Gynecol*; 50:569-77.
3. Berghella V, Rafael T, Szychowski J, Rust O and Owen J (2011). Cerclage for Short Cervix on Ultrasonography in Women With Singleton Gestations and Previous Preterm Birth A Meta-Analysis. *Obstet Gynecol*;117:663-71.
4. Bouchra Koullali, Liselette E.M., van Kempen, Maud D et al. (2017). A multi-centre, non-inferiority, randomised controlled trial to compare a cervical pessary with a cervical cerclage in the prevention of preterm delivery in women with short cervical length and a history of preterm birth - PC study. *BMC Pregnancy and Childbirth*; 17:215.
5. Combs CA, Schuit E, Caritis SN, Lim AC, Garite TJ, Maurel K, Rouse D, Thom E, Tita A, Mol BJ, A Global Obstetrics Network (GONet) collaboration (2016). 17-Hydroxyprogesterone caproate in triplet pregnancy: an individual patient data meta-analysis. *BJOG*; 123(5):682-90.
6. Conde-Agudelo A, Romero R, Da Fonseca E, O'Brien J, Cetingoz E, Creasy G, Hassan S, Erez O, Pacora P, Nicolaides K (2018). Vaginal progesterone is as effective as cervical cerclage to prevent preterm birth in women with a singleton gestation, previous spontaneous preterm birth, and a short cervix: updated indirect comparison meta-analysis *Am J Obstet Gynecol*.
7. Crowther CA, Ashwood P, McPhee AJ, Flenady V, Tran T, Dodd JM et al. (2017). Vaginal progesterone pessaries for pregnant women with a previous preterm birth to prevent neonatal respiratory distress syndrome (the PROGRESS Study): A multicentre, randomised, placebo-controlled trial. *PLoS Med*; 14(9): e1002390. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1002390>.
8. Jarde A, Lutsiv O, Park CK et al. (2017). Preterm birth prevention in twin pregnancies with progesterone, pessary, or cerclage: a systematic review and meta-analysis. *BJOG*; 124:1163-73.
9. Meis PJ, Klebanoff M, Thom E et al. (2003). National Institute of Child Health and Human Development Maternal-Fetal Medicine Units Network. Prevention of recurrent preterm delivery by 17 alpha-hydroxyprogesterone caproate. *N Engl J Med*;348:2379-85.
10. National Institute for Health and Care Excellence. Preterm labor and birth. Available at: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng25/evidence/resources/full-1767-guideline-2176838029>. Accessed Nov. 12, 1768 2017.
11. Nicolaides KH, Syngelaki A, Poon LC et al. (2016). Cervical pessary placement for prevention of preterm birth in unselected twin pregnancies: a randomized controlled trial. *Am J Obstet Gynecol*; 214(1):3 e1-9.
12. Nguyen Khanh Linh, Le Tieu My, He Thanh Nha Yen, Dang Quang Vinh (2014). Cervical length assessed at 16-18 weeks in predicting preterm birth in twin pregnancies after ART treatment. 10th Asia Pacific Congress in Maternal Fetal Medicine, Singapore.
13. Roman A, Rochelson B, Fox NS et al. (2015). Efficacy of ultrasound-indicated cerclage in twin pregnancies. *Am J Obstet Gynecol*;212:788.e1-6.
14. Romero R, Conde-Agudelo A, Da Fonseca E, O'Brien J, Cetingoz E, Creasy G, Hassan A and Nicolaides KH (2018). Vaginal progesterone decreases preterm birth and neonatal morbidity and mortality in singleton gestations with a short cervix: a meta-analysis of individual patient data. *Am J Obstet Gynecol*; 218:161-80.
15. Romero R, Conde-Agudelo A, El-Rafaie W, Rode L, Brizot M, Cetingoz E, Serra V, Da Fonseca E, Tabor A, Perales A, Hassan A and Nicolaides KH (2017). Vaginal progesterone decreases preterm birth and neonatal morbidity and mortality in women with a twin gestation and a short cervix: an updated meta-analysis of individual patient data. *Ultrasound Obstet Gynecol*; 49:303-14.
16. Saccone G, Maruotti G, Martinelli P for the Italian Preterm Birth Prevention Working Group (2017). Effect of Cervical Pessary on Spontaneous Preterm Birth in Women With Singleton Pregnancies and Short Cervical Length A Randomized Clinical Trial *JAMA*;318(23):2317-2324. doi:10.1001/jama.2017.18956.
17. Saccone G, Rust O, Althuisius S, Roman A, Berghella V (2015). Cerclage for short cervix in twin pregnancies: systematic review and meta-analysis of randomized trials using individual patient-level data. *Acta Obstet Gynecol Scand*;94:352-8.
18. Society for Maternal-Fetal Medicine (SMFM) Publications Committee (2017). The choice of progestogen for the prevention of preterm birth in women 1783 with singleton pregnancy and prior preterm birth. 1784 *Am J Obstet Gynecol*;216:B11-3.
19. Vinh Q, Dang, Linh K, Nguyen, Toan D, Pham, Yen TN, He, Khang N, Vu, Minh TN, Phan, Thanh Q, Le, Lan N, Vuong, Ben W, Mol. Cervical pessary versus vaginal progesterone for the prevention of preterm birth in women with a twin pregnancy and a cervix <38 mm: a randomised controlled trial. *Am J Obstet Gynecol* 2018;218,Supplement:S603-4.